

Beiträge zur pharmazeutischen Analyse

I.

Versuche zum Nachweis von Adipinsäure

II.

Versuche zum Nachweis von Glykolen
und Glykol-Derivaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Philosophischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von

Herbert Opfer

aus Marburg/Lahn



Marburg 1953

Druck von A. Zell, Marburg-Lahn

Als Dissertation angenommen am 9. Mai 1953

Berichterstatter: Professor Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dimroth

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1954

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Die Dissertation erscheint auch in der

„Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung“, 79. Band September
1953, Heft 3, Seite 173–177 und

„Zeitschrift für analytische Chemie“ 139. Band, 4. Heft, 1953, Seite 255–263.

Gewidmet
meiner lieben Frau
und meinen lieben Eltern

Zum Nachweis der Adipinsäure.

Adipinsäure, die heute vor allem eine Rolle als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Nylon-Faser spielt, wird in steigendem Maße auch in der Lebensmittelindustrie verwendet, z. B. als Bestandteil von Backhilfsmitteln¹, Brausepulvern, Limonaden und Heißgetränken² sowie Milchsäuerungsmitteln³. Wie weit die Verwendung dieser Substanz als Ersatz für Weinsäure und Citronensäure in Lebensmitteln zu befürworten ist, sei dahingestellt. Sie wird zwar von den meisten Autoren als unschädlich angesehen und wird zum größten Teil unverändert im Harn ausgeschieden⁴, scheint aber bisher als normales Stoffwechselprodukt nicht nachgewiesen zu sein und ihr einziges natürliches Vorkommen soll der Rübensaft sein⁵.

Die gesteigerte Verwendung der Adipinsäure in Lebensmitteln läßt das Bedürfnis nach einer empfindlichen und spezifischen Nachweismethode entstehen. Die bisher beschriebenen Verfahren, z. B. die Überführung in kristallisierte Derivate wie Phenacyl ester⁶ oder Hydrazid⁷, scheiden für diesen Zweck aus, da sie größere Substanzmengen erfordern. In neuerer Zeit hat ferner E. KRÖLLER⁸ die Schwerlöslichkeit des Quecksilbersalzes zum Nachweis herangezogen, der auf diesem Wege noch beim Vorliegen einer 0,05 %igen Lösung möglich sein soll. Die Löslichkeit der adipinsäuren Schwermetallsalze ist schon früher von W. DIETERLE und C. HELL⁹ bestimmt worden, die feststellten, daß das Silbersalz in der Kälte nur etwa halb so löslich ist, wie das Quecksilber-II-salz. Nach E. KRÖLLER⁸, dessen Arbeit keine experimentellen Angaben enthält und auch keinen Hinweis auf die Untersuchung von DIETERLE und HELL⁹, soll hingegen die Fällung des Silbersalzes weniger empfindlich und charakteristisch sein, als die des Quecksilbersalzes.

Eine Nachprüfung bestätigte weitgehend die Angaben von DIETERLE und HELL⁹. Da das Silbersalz schwerer löslich ist, eignet es sich, wie Tabelle I zeigt, zum analytischen Nachweis besser als das Quecksilbersalz.

¹ NEUMANN, M. P.: Internat. landwirtsch. Rdsch. **20**, 415 (1929); ref. in Chem. Zbl. **1930 I**, 911. — ROTSCH, A.: Getreide, Mehl, Brot, **5**, 20 (1951); ref. in Chem. Zbl. **1951 II**, 615.

² GRIEBEL, C.: Pharmaz. Ztg. **87**, 314 (1951).

³ BREHME, TH.: Dtsch. med. Wschr. **74**, 474 (1949).

⁴ vgl. K. LANG: Intermediärer Stoffwechsel. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1952.

⁵ LIPPMANN, E. O. v.: Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3299 (1891).

⁶ KELLY, T. L., u. P. A. KLEFF: J. Amer. chem. Soc. **54**, 4444 (1933).

⁷ SAH, P. P. T.: Recueil Trav. chim. Pays-Bas **59**, 1036 (1940).

⁸ KRÖLLER, E.: Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. **43**, 120 (1947).

⁹ DIETERLE, W., u. C. HELL: Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 2221 (1884).

Der Nachweis der Adipinsäure als Quecksilbersalz soll nach E. KRÖLLER¹ lediglich durch Weinsäure in hoher Konzentration gestört werden, was sich bei einer Nachprüfung bestätigte. Außerdem stört, wie wir fanden, Citronensäure und zwar schon in geringeren Konzentrationen als Weinsäure. Auch diese Befunde sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1. Qualitativer Nachweis von Adipin-, Wein- u. Citronensäure durch Fällung der Silber- bzw. Quecksilber-II-salze. Fällung von je 5 ml Säurelösungen verschiedener Konzentration mit je 2 ml 10%iger Quecksilber-II-acetat- bzw. Silbernitrat-Lösung.

Ausfall der Reaktion in Gegenwart von ²						
Konzentration %	Adipinsäure mit		Weinsäure mit		Citronensäure mit	
	Hg-Salz	Ag-Salz	Hg-Salz	Ag-Salz	Hg-Salz	Ag-Salz
1,0	+++	+++	+++	0	+++	0
0,5	+++	+++	+++	0	+++	0
0,25	+++	+++	+++	0	+++	0
0,1	+++	+++	++	0	+++	0
0,05	++	+++	0	0	+++	0
0,025	+	+++	0	0	++	0
0,01	0	+++	0	0	++	0
0,005	0	+	0	0	+	0

Fällt man das Silbersalz aus Lösungen der freien Adipinsäure mit Silbernitrat, so erhält man, wie sich in quantitativ durchgeführten Versuchen zeigen ließ, streuende und stets zu niedrige Werte. Aus diesem Grunde wurde bei den in Tabelle 2 wiedergegebenen Versuchen vorher mit 0,1 n-Lauge gegen Phenolphthalein neutralisiert, wobei dann Werte erhalten wurden, die mit den berechneten in befriedigender Übereinstimmung standen.

Tabelle 2. Quantitative Fällung der Adipinsäure als Silbersalz.

Angewendete Adipinsäurelösung		Ag-Salz		Behandlung der Fällung
%	ml	gefunden mg	berechnet mg	
0,750	20	374; 375	370	3 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen
0,500	20	243; 250	246	
0,250	20	122; 126	123	
0,100	20	50; 49	49	
0,050	20	26; 26	25	
1,000	50	1250; 1251	1230	
1,000	20	499; 499	492	
1,000	10	252; 253	246	
1,000	5	127; 126	123	
1,000	20	494	492	6 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen 12 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen bei 50° C durchgeführt, 12 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen bei 50° C in saurer Lösung gefällt, noch warm neutralisiert, 12 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen
1,000	20	495	492	
1,000	20	493	492	
1,000	20	492; 490	492	

¹ KRÖLLER, E.: Zit. S. 173, Anm. 8.
² Es bedeutet +++ starker Niederschlag, ++ schwacher, deutlich sichtbarer Niederschlag, + Trübung, 0 keine Veränderung.

Der Nachweis der Adipinsäure über das Silbersalz dürfte allerdings für eine einwandfreie Identifizierung zu wenig spezifisch sein. Deshalb schien es bedeutungsvoll, daß Adipinsäure beim Erhitzen ein kristallines Sublimat liefert, das man durch Schmelzpunkt oder eutektische Temperaturen charakterisieren kann. Die Fällungsreaktion mit Silbernitrat wurde deshalb lediglich zur Anreicherung benutzt, das Silbersalz mit Salpeter-, Salz- oder Phosphorsäure zersetzt und die Adipinsäure heraussublimiert, um sie mit Hilfe der üblichen Mikroverfahren durch Schmelzpunkt bzw. eutektische Temperaturen zu identifizieren. Auf diese Weise gelingt der einwandfreie Nachweis von Adipinsäure in Backpulvern, Brausepulvern, Heißgetränken, gesäuerter Milch, Gebäcken usw. auch beim Vorliegen nur sehr geringer Mengen.

Beschreibung der Versuche.

Charakterisierung der Adipinsäure.

Das zur Verwendung kommende Handelsprodukt wurde mehrmals aus Wasser umkristallisiert, Smp. 152° C (korr.), eutekt. Temp. mit Phenacetin 113° C (korr.), mit Benzanilid 134° C (korr.), in Übereinstimmung mit den Angaben von L. und A. KOFLER¹.

$C_6H_{10}O_4$ (Mol.-Gew. 146,1): ber. C 49,31%; H 6,90%; gef. C 49,44%; H 6,67%.

Silbersalz: 2,0 g Adipinsäure in 200 ml Wasser wurden mit 5,0 g Silbernitrat in 20 ml Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit warmen Wasser gewaschen und bei 105° C getrocknet.

$C_6H_8O_4Ag_2$ (Mol.-Gew. 359,9): ber. Ag 59,95%; gef. Ag 59,85%.

100 g bei 20° C gesättigter, wäßriger Lösung enthalten 0,0151 g Silbersalz. Nach W. DIETERLE und C. HELL² lösen 100 Teile Wasser von 14° C 0,0166 Teile Salz.

Quecksilber-II-salz: 2,0 g Adipinsäure in 200 ml Wasser wurden mit 5,0 g Quecksilber-II-acetat in 50 ml Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit warmen Wasser gewaschen und bei 105° C getrocknet.

$C_6H_8O_4Hg$ (Mol.-Gew. 344,7) ber. Hg 58,18%; gef.: Hg 58,10%.

100 g bei 20° C gesättigter Lösung enthalten 0,0250 g Quecksilbersalz. Nach W. DIETERLE und C. HELL² lösen 100 Teile Wasser von 11° C 0,0287 Teile Salz.

Quantitative Fällung von Adipinsäure als Silbersalz.

Die wäßrigen Adipinsäure-Lösungen wurden mit 0,1 n-NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert und mit 10 ml einer 10%igen Silbernitrat-Lösung versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde nach halbstündigem Stehenlassen in Eiswasser durch einen Porzellanfiltriertiegel A₁ abgesaugt, dreimal mit je 5 ml Wasser von 4° C gewaschen und nach dem Trocknen bei 105° C zur Wägung gebracht. Da hierbei geringe Überwerte auftraten, wurde in weiteren Versuchen die Menge des Waschwassers erhöht, die Fällung in der Wärme durchgeführt und schließlich auch in der Wärme neutralisiert. In allen Fällen erfolgte die Filtration erst nach anschließendem halbstündigem Stehenlassen in Eiswasser.

Nachweis von Adipinsäure in wäßrigen Lösungen.

Man versetzt eine wäßrige Lösung von Adipinsäure mit einem Überschuß von 10%iger Silbernitrat-Lösung und trennt das ausfallende Salz durch Zentrifugieren ab, dessen Zersetzung anschließend mit Salpetersäure, Salzsäure oder Phosphorsäure erfolgen kann.

1) 10–15 mg Silbersalz werden auf einem Hohlschliffobjektträger mit 1 bis 2 Tropfen Salpetersäure versetzt und anschließend auf dem Heizblock eines Mikroschmelzpunktapparates³ zur Trockene verdampft. Man bedeckt man mit einem Deckglas und erhitzt zur Sublimation der Adipinsäure auf 120–130° C.

Der Schmelzpunkt des Sublimates läßt sich ermitteln, wenn man zunächst bis etwa 10° C unter der Schmelztemperatur schnell erhitzt und erst dann in der vorgeschriebenen Weise (etwa

¹ KOFLER, L., u. A. KOFLER: Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. Berlin: Verlag Chemie 1945.

² DIETERLE, W., u. C. HELL: Zit. S. 173, Anm. 9.

³ Wir benutzten im allgemeinen das Gerät nach R. OFFER-SCHAUM.

4° C pro min.). Zweckmäßiger ist es allerdings, die eutektische Temperatur mit Phenacetin (113° C) oder mit Benzanilid (134° C) zur Identifizierung heranzuziehen.

2) Einige mg des abzentrifugierten Niederschlages von adipinsäurem Silber werden im Zentrifugenglas mit 1 ml 15%iger Salzsäure versetzt und das sich abscheidende Silberchlorid abzentrifugiert. Die saure Lösung wird mittels einer Capillare auf einen Hohschliffobjektträger getropft und vorsichtig zur Trockne eingedampft, der Rückstand sublimiert und identifiziert.

3) Etwa 10 mg adipinsäures Silber werden auf einen Hohschliffobjektträger gebracht, wobei an Stelle des üblichen, etwa 1,5 mm tiefen ein solcher mit etwa 3 bis 4 mm zylindrischer Vertiefung benutzt wird. Die Substanz wird mit 25%iger Phosphorsäure durchfeuchtet, dann wird erwärmt, sublimiert und identifiziert. Bei Anwendung dieses Verfahrens wird der Einschluß freier Adipinsäure im Rückstand weitgehend vermieden.

Die Grenze der Empfindlichkeit bei der Fällung mit Silbernitrat und anschließender Mikrosublimation lag bei 2 ml einer 0,005%igen wäßrigen Adipinsäure-Lösung (0,1 mg Adipinsäure).

Nachweis von Adipinsäure in Backpulvern.

4 bis 5 mg des zu untersuchenden Pulvers werden auf einem Hohschliffobjektträger mit Deckglas auf dem Heiztisch eines Mikroschmelzpunktapparates langsam bis zu einer Temperatur von 140° C erhitzt. Das Sublimat wird durch Schmelzpunkt sowie eutektische Temperatur mit Phenacetin oder Benzanilid identifiziert.

Nachweis von Adipinsäure in Brause- oder Heißgetränkepulvern sowie daraus hergestellten Getränken.

Die genannten Pulver sind meist Mischungen, in denen neben organischen Säuren Dulcin oder Saccharin bzw. dessen Natriumsalz enthalten sind.

Dulcin sublimiert unter den gegebenen Versuchsbedingungen oberhalb 135° C und kann dann von Adipinsäure abgetrennt werden. Man scheidet durch vorsichtiges Erhitzen auf 110 bis 115° C zunächst Adipinsäure durch Sublimation vollständig ab, deren Nachweis durch Schmelzpunkt und eutektische Temperaturen geführt wird, und bringt anschließend bei höherer Temperatur (über 135° C) Dulcin zur Sublimation. Die eutektische Temperatur eines Gemisches der beiden Sublimate liegt bei 118—119° C.

Analog lassen sich auch Pulver analysieren, die neben Adipinsäure Saccharin enthalten, das bei 140° C zu sublimieren beginnt. Die eutektische Temperatur von Adipinsäure und Saccharin liegt bei 135° C¹.

Liegen Lösungen vor, z. B. Heißgetränke oder Limonaden, so versetzt man nach dem Einengen auf dem Wasserbad mit 10%iger Silbernitrat-Lösung. Hierbei fällt Dulcin nicht, Saccharin wird hingegen gemeinsam mit Adipinsäure gefällt. Der Niederschlag wird zentrifugiert, auf einem Hohschliffobjektträger getrocknet, mit Phosphorsäure versetzt und wie oben nach der Sublimation identifiziert.

Proben verschiedener Handelsprodukte zeigten die Brauchbarkeit der Methode auch bei evtl. gleichzeitiger Anwesenheit von Citronensäure, Chlorionen, Zucker sowie Eiweißstoffen (z. B. Molkegetränke).

Nachweis von Adipinsäure in damit gesäuerter Milch.

Da Adipinsäure auch als Säuerungsmittel für Kindermilch empfohlen wird², wurde der Nachweis auch auf diese Fälle ausgedehnt. Zur Verwendung kam ein Handelsprodukt, die aus 0,4 bis 0,5 g Adipinsäure bestehenden „Adilactetten“ (Adipinetten); laut Gebrauchsanweisung sollen 100 g Milch durch Zusatz einer solchen Tablette, die in 15 ml Wasser gelöst wird, angesäuert werden.

Die gesäuerte Milch wurde mit überschüssiger 10%iger Silbernitratlösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen, vorsichtig getrocknet und dann mit absol. Alkohol, der mit etwas konz. Salzsäure angesäuert war, digeriert. Die alkoholische Lösung wurde vorsichtig eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform zur Abtrennung von Fett ausgeschüttelt; die wäßrige Phase wurde anschließend angesäuert und zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand konnte Adipinsäure durch Sublimation nachgewiesen werden.

¹ Die Untersuchung einer Mischung von Saccharin und Adipinsäure beschrieb kürzlich C. GRIEBEL, zit. S. 173, Anm. 2., dem die Trennung der beiden Komponenten durch Sublimation nicht gelang, da er sie bei 150° C durchzuführen versuchte.

² Vgl. S. 173 Anm. 3.

Nachweis der Adipinsäure in mit adipinsäurehaltigem Backpulver gebackenem Kuchen.

Zur Untersuchung gelangten 30 g eines Kuchens aus 500 g Mehl, 200 g Zucker, 200 g Fett 3 Eiern, 300 ml Milch und einem Backpulver aus 4,2 g Natriumbicarbonat, 3,65 g Adipinsäure und 6,0 g Stärke. Der Kuchen wurde bei 110° C getrocknet und zunächst im SOXHLET mit Chloroform entfettet. Nach Verdunsten des aufgesaugten Chloroforms wurde 12 Std. mit Methanol digeriert, das mit Salpetersäure kongosauer gemacht war. Nach vorsichtigem Abpressen wurde die alkoholische Flüssigkeit auf dem Wasserbad fast völlig eingedampft, dann mit Wasser versetzt, aufgeköcht und filtriert. Das Filtrat wurde abermals zur Trockene eingedampft, in Methanol aufgenommen und dieser Wechsel des Lösungsmittels noch einmal wiederholt. Die schließlich erhaltene wäßrige Lösung wurde mit Natronlauge gegen Phenolphthalein neutralisiert, mit 10%iger Silbernitratlösung versetzt und abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde auf einen Hohl-schliffobjektträger von 3—4 mm Tiefe gebracht, bis zur Trockene erhitzt und mit 25%iger Phosphorsäure durchfeuchtet. Anschließend wurde die Adipinsäure heraussublimiert und, wie oben beschrieben, identifiziert.

Zusammenfassung.

Der Nachweis geringer Mengen Adipinsäure in Lebensmitteln wird derart geführt, daß man zunächst das schwerlösliche Silbersalz abscheidet, dieses mit Salpeter-, Salz- oder Phosphorsäure zersetzt und die freie Säure durch Mikrosublimation abtrennt, um sie anschließend durch Schmelzpunkt und eutektische Temperaturen zu identifizieren.

Druck: Brühlsche Universitätsdruckerei Gießen

Zur Identifizierung von Glykolen und Glykolderivaten.

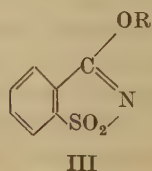
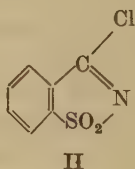
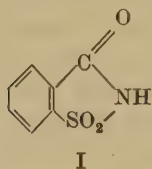
Mehrwertige Alkohole und ihre Abkömmlinge spielen heute für die verschiedensten praktischen Zwecke eine bedeutende Rolle und sind wichtige technische Produkte. Zu nennen sind neben Glycerin vor allem Äthylenglykol, Diäthylenglykol, 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol, 1,3-Butandiol und 1,4-Butandiol, häufig auch ihre Monoalkyläther oder Carbonsäureester. Nahe verwandt den letztgenannten sind auch die vielfach gebrauchten Ester der Glykolsäure. Alle diese Produkte dienen mannigfachen Zwecken. Sie werden als Lösungsmittel auf den verschiedensten Gebieten verwendet (Lacke, Fette, Wachse, Harze usw.), als Weichmacher in der Lackindustrie, als Lösungsvermittler und Fixateure in kosmetischen und Lebensmittelzubereitungen, als Sperrflüssigkeiten und Wärmeüberträger, sowie für viele andere praktische Zwecke.

Bei der vielfachen Anwendung und technischen Bedeutung dieser Erzeugnisse, die meist in nicht exakter Weise unter dem Namen „Glykole und Glykol-Derivate“ zusammengefaßt werden, nimmt es nicht wunder, daß ihre Untersuchung in pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht einen breiten Raum im Schrifttum einnimmt¹. Der Ausgangspunkt für alle diese Untersuchungen dürfte wohl darin zu sehen sein, daß eine ganze Reihe schwerer, vielfach sogar tödlicher Vergiftungen durch derartige Glykole und Glykolderivate bekannt geworden ist. Ursache hierfür ist wohl in den meisten Fällen entweder der süße Geschmack gewesen, weshalb sie in Unkenntnis der sonstigen Eigenschaften als Süßungsmittel benutzt wurden, oder andererseits die irreführende, gebräuchliche Bezeichnung vieler dieser Stoffe als „Glycerinersatz“. Bei der Bewertung der Toxizität der einzelnen Produkte ist insofern eine gewisse Vorsicht am Platze, als die überwiegende Zahl der beschrie-

benen Vergiftungen auf für technische Zwecke bestimmte Präparate zurückzuführen ist. Wieweit die chemisch reinen Stoffe giftig sind, ist noch keinesfalls entschieden; es werden sehr verschiedene Auffassungen vertreten.

Der analytische Nachweis der verschiedenen Glykole hat nach dem Gesagten ein beträchtliches Interesse nicht nur für den technischen Chemiker, sondern auch für den pharmazeutischen, toxikologischen und Lebensmittelchemiker. Bei der Mehrzahl der in der Literatur¹ beschriebenen Methoden handelt es sich um Farbreaktionen, daneben sind Löslichkeitsbestimmungen und Oxydationsverfahren herangezogen worden. Mehrfach hat man auch bereits versucht, die mehrwertigen Alkohole und ihre Abkömmlinge in kristallisierte, zur Charakterisierung geeignete Derivate überzuführen. Ein allgemein anwendbares Verfahren wurde aber bisher nicht gefunden, was wohl wesentlich dadurch bedingt ist, daß die meisten Derivate nur geringe Kristallisationsneigung zeigen, sei es deshalb, weil die Schmelzpunkte relativ niedrig liegen oder weil die Keimbildung sehr verzögert eintritt.

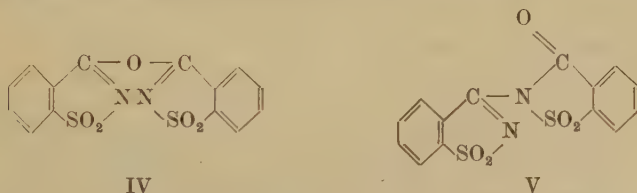
Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen fanden wir im Pseudo-saccharinchlorid (= PSC, Formel II), das von J. R. MEADOE und E. E. REID² bereits zur Identifizierung von einigen primären und sekundären Alkoholen empfohlen worden ist, nunmehr eine relativ leicht zugängliche Substanz, die mit allen von uns herangezogenen Glykolen kristallisierte Reaktionsprodukte vom Typ III bildete. PSC (II) wird durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Saccharin (o-Benzoesäuresulfimid, Formel I) dargestellt³, wofür im praktischen Teil eine verbesserte Vorschrift angegeben ist.



Bei den zunächst untersuchten Monoalkyläthern des Äthylenglykols wurde in der Weise verfahren, daß PSC mit einem Überschuß des Glykoläthers bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung zum Sieden erhitzt wurde. Aus Äthylenglykol selbst ließ sich unter diesen Bedingungen das erwartete Disubstitutionsprodukt aber nicht isolieren. Statt dessen wurde das entsprechende Derivat des β -Chloräthylalkohols erhalten, das sich auch direkt aus Äthylenchlorhydrin und PSC darstellen läßt. Bei den übrigen zweiwertigen Alkoholen wie 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, Diäthylenglykol und Triäthylenglykol wurde ein ähnliches Verhalten nicht beobachtet; hier ließen sich in allen Fällen zweifach substituierte Derivate isolieren.

Da beim Äthylenglykol die anormale Reaktion auf die Anwesenheit von Chlorwasserstoff zurückzuführen sein dürfte, haben wir in weiteren Untersuchungen die Umsetzung von PSC mit Glykolen und Glykolderivaten in Chloroform bei Gegenwart von Pyridin durchgeführt. Wir erhielten in den meisten Fällen die gesuchten kristallisierten Derivate in guten Ausbeuten, bei den Monoalkyläthern des Diäthylenglykols treten allerdings Schwierigkeiten auf, so daß sich hier die direkte Umsetzung empfiehlt.

Setzt man die Glykole in Chloroformlösung bei Gegenwart von Pyridin um, so beobachtet man bei nicht völligem Ausschluß von Wasser gelegentlich das Auftreten einer in den meisten Lösungsmitteln schwer löslichen, farblosen, kristallinen Substanz vom Schmelzpunkt 265° C, die man auch durch Zusammengeben von Saccharin und PSC in Chloroform bei Gegenwart von Pyridin darstellen kann. Man kann ihre Bildung auch in zwei Phasen zerlegen, indem man zunächst aus Saccharin und Pyridin in Chloroform das Pyridiniumsalz sich bilden läßt, das nach Einengen des Lösungsmittels isoliert werden kann (Schmelzpunkt 130° C), und dieses in Chloroform mit PSC zur Umsetzung bringt. Die Analyse sowie die Verseifung durch wäßriges Alkali, die zu zwei Molen Saccharin führt, deutet auf das Vorliegen eines Anhydrides hin, für das die beiden Formulierungen (IV) und (V) möglich sind, wobei in Analogie zu anderen Umsetzungen der unsymmetrischen Formel die größere Wahrscheinlichkeit zukommt.



Das Anhydrid bildet sich also, wenn man bei der Umsetzung von Glykolen mit PSC in Chloroform bei Gegenwart von Pyridin arbeitet und Luftfeuchtigkeit nicht vollständig ausschließt. Erhitzt man das Gemisch weiter, so geht das Anhydrid wieder in Lösung und beteiligt sich an der Umsetzung mit der alkoholischen Hydroxylgruppe des Glykols. Man erhält, wie in einem gesonderten Versuch gezeigt wurde, aus dem isolierten Anhydrid mit einem Mol Alkohol bei Gegenwart von Pyridin das PSC-Derivat neben freiem Saccharin.

Durch Umsetzung von PSC in Gegenwart von Pyridin gelang die Darstellung kristallisierter Pseudosaccharinäther auch bei Glykolsäureestern, beim Salicylsäureglykolester (dem Antirheumaticum „Spirosal“), sowie schließlich eines dreifach substituierten Derivates beim Glycerin.

Da in allen bisher untersuchten Fällen somit kristalline Derivate erhalten wurden, dürfte diese Methode zur Identifizierung geeigneter sein als alle bisher beschriebenen, zumal auch die Molekulargewichte der Derivate relativ groß sind. Die Identifizierung bereitet keinerlei Schwierigkeiten, wenn die Reinsubstanzen vorliegen. Es ist allerdings ratsam, die jeweils anzuwendende Menge PSC vorher angenähert zu berechnen. Durch Bestimmung von Siedepunkt, Brechungsindex und gegebenen-

Tabelle 1. Siedepunkte und Brechungsindices einiger Glykole und Glykolderivate.

St.- Nr.	Name	Formel	Siedepunkt		Siedepunkt		n _D ²⁰
			Torr	°C	Torr	°C	
1	Äthylenglykol	$\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	766	196	12	92—93	1,4319
2	Äthylchlorhydrin	$\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$	742	132	12	33—34	1,4420
3	Äthylenglykolmonomethyläther	$\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	757	123—124	12	28—29	1,4034
4	Äthylenglykolmonoäthyläther	$\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	751	135	12	36—37	1,4084
5	Äthylenglykolmonopropyläther	$\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OC}_3\text{H}_7$	751	149—150	12	45—46	1,4144
6	Äthylenglykolmonobutyläther	$\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9$	751	169—170	12	64—65	1,4200
7	Diäthylenglykol	$\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	763	244—245	12	128—129	1,4470
8	Diglykolmonomethyläther	$\text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \end{array}$	763	190—191	12	82—83	1,4274
9	Diglykolmonoäthyläther	$\text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	764	191—192	12	87—88	1,4298
10	Diglykolmonopropyläther	$\text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_3\text{H}_7 \end{array}$			12	97—98	1,4298
11	Diglykolmonobutyläther	$\text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9 \end{array}$	765	226—227	12	107—108	1,4330
12	Triäthylenglykol	$\text{O} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	756	274—275	12	159—160	1,4554
13	1,2-Propandiol	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	753	187—188	12	85—86	1,4331

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Sbst.- Nr.	Name	Formel	Siedepunkt		Siedepunkt		n _D ²⁰
			Torr	°C	Torr	°C	
14	1,2-Propandiolmonomethyläther	CH ₃ CH(OH)CH ₂ OCH ₃	750	126—127			1,4064
15	1,2-Propandiolmonopropyläther	CH ₃ CH(OH)CH ₂ OC ₂ H ₅	750	149—151	12	50	1,4143
16	1,2-Propandiolmono-i-propyläther	CH ₃ CH(OH)CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	750	142	12	40—41	1,4097
17	1,3-Propandiol	CH ₂ (OH)CH ₂ CH ₂ OH	754	214—215	12	107	1,4393
18	1,3-Butandiol	CH ₃ CH(OH)CH ₂ CH ₂ OH	762	208	12	103	1,4402
19	1,4-Butandiol	CH ₂ (OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	754	228	12	119—120	1,4463
20	Glykolmonoacetat	CH ₂ (OH)CH ₂ O—COCH ₃	758	185—186	12	79—80	1,4209
21	Methylglykolacetat	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O—COCH ₃	758	146—149	12	40—41	1,4023
22	Äthylglykolacetat	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ O—COCH ₃	755	157—159	12	49—50	1,4058
23	Butylglykolacetat	C ₄ H ₉ OCH ₂ CH ₂ O—COCH ₃	755	187—189	12	75—76	1,4142
24	Glykolsäurebutylester	CH ₂ (OH)CO—OC ₄ H ₉	755	191—192	12	77—78	1,4263
25	Glycerin	CH ₂ (OH)CH(OH)CH ₂ OH	760	290	12	174	1,4746

falls Dichte ist zunächst eine ungefähre Zuordnung vorzunehmen. Sodann ist auf verseifbare Gruppen zu prüfen (Glykolester oder Abkömmlinge der Glykolsäure), sowie durch Bestimmung der Acetylierungszahl eine weitere Kennzeichnung durchzuführen. Anschließend wird mit einer etwa entsprechenden Menge PSC umgesetzt. Liegen Gemische verschiedener Glykole vor, so muß eine fraktionierte Destillation vorgehen, doch dürften im allgemeinen in einem solchen Falle einer Trennung beachtliche Schwierigkeiten im Wege stehen. Ein bewährter Arbeitsgang ist im praktischen Teil wiedergegeben. In den Tab. 1 und 2 sind die Eigenschaften einiger Glykole, Glykolderivate sowie der zugehörigen Pseudosaccharinäther zusammengestellt.

Der Badischen Anilin- und Sodafabrik, den Chemischen Werken Hüls, den Farbenfabriken Bayer-Leverkusen und den Farbwerken Hoechst sind wir für die Überlassung von Chemikalien zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

Pseudosaccharinchlorid³.

175 g Benzoesäuresulfimid wurden mit 350 g Phosphor-pentachlorid in einer Reibschale möglichst innig vermischt und sofort in einen 1000 ml-Schliff-

Tabelle 2. *Eigenschaften der Pseudosaccharinäther einiger Glykole und Glykolderivate.*

Stb.- Nr.	Methode	Schmelzpunkt	Pseudosaccharinäther		° C	umkristallisiert aus	Elementaranalyse				Aus- beute % d. Th.
			Eutekt.	Temperatur mit			C	H	N	S	
1	B	280—281 a)	Salophen		185	Eisessig	Ber.: 48,93 Gef.: 48,64	3,08 3,39	7,14 6,92	16,34 16,64	71
2	A	184—185	Salophen		157—158	Chloroform-Äther	Ber.: 43,99 Gef.: 43,74	3,28 3,43	5,70 5,52	13,05 13,48	63
3	A, B	112—113 b)	Benzil		75—76	Chloroform-Äther	Ber.: 49,78 Gef.: 49,90	4,59 4,41	5,81 6,02	13,32 13,60	70
4	A, B	113—114 b)	Benzil		75—76	Chloroform-Äther	Ber.: 51,75 Gef.: 51,68	5,13 5,35	5,49 5,33	12,57 12,55	77
5	A, B	108—109	Acetanilid		84—85	Chloroform-Äther	Ber.: 53,52 Gef.: 53,82	5,61 5,81	5,20 5,43	11,90 12,19	60
6	A, B	96—97	Benzil		71	Chloroform-Äther	Ber.: 55,10 Gef.: 55,09	6,05 6,05	4,94 5,11	11,31 11,44	60
7	A, B	191—192	Acetanilid		65—66	Chloroform-Äther	Ber.: 49,53 Gef.: 49,50	3,69 3,86	6,42 6,44	14,61 14,60	73
8	A	96—97	Salophen		76—77	Chloroform-Äther	Ber.: 50,52 Gef.: 50,45	5,30 5,31	4,90 4,61	11,23 11,01	61
9	A	81—82	Dicyandiamid		70—71	Chloroform-Äther	Ber.: 52,16 Gef.: 51,99	5,72 5,60	4,68 4,72	10,71 10,40	62
10	A	49—50 c)	Azobenzol		57—58	Chloroform-Äther	Ber.: 53,67 Gef.: 53,83	6,11 6,06	4,47 4,42	10,23 10,53	55
11	A	48—49 c)	Benzil		60—61	Chloroform-Äther	Ber.: 55,25 Gef.: 55,02	6,47 6,26	4,28 4,31	9,79 10,03	60
12	A, B	138—139 d)	Azobenzol		33—34	Chloroform-Äther	Ber.: 49,99 Gef.: 50,03	4,20 4,14	5,83 6,08	13,31 13,09	63

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Sbst.- Nr.	Methode	Schmelzpunkt	Pseudosaccharinäther		°C	umkristallisiert aus	Elementaranalyse				Aus- heute % d. Th.
			Eutekt. Temperatur mit				C	H	N	S	
13	A, B	233—234 e)	Salophen	178—179	197	Chloroform-Äther	Ber.: 50,24 Gef.: 50,17	3,47 3,43	6,89 6,79	15,78 16,09	66
14	A, B	139—140 d)	Phenacetin	112—113		Tetrachlorkohlen- stoff	Ber.: 51,74 Gef.: 51,81	5,13 5,16	5,50 5,65	12,55 12,46	74
15	A, B	82—83 f)	Benzil	53—54		Tetrachlorkohlen- stoff	Ber.: 55,10 Gef.: 54,94	6,06 6,05	4,94 5,15	11,32 10,96	63
16	A, B	106—107	Benzil	70—71		Äther	Ber.: 55,10 Gef.: 54,91	6,06 5,91	4,94 5,17	11,32 11,09	62
17	A, B	232—233 e)	Salophen	178—179		Aceton	Ber.: 50,24 Gef.: 49,97	3,47 3,28	6,89 6,98	15,78 15,57	70
18	A, B	201—202	Salophen	170		Chloroform-Äther	Ber.: 51,42 Gef.: 51,35	3,84 3,98	6,66 6,41	15,25 15,63	62
19	A, B	267—273	Salophen	186—187		Nitrobenzol, Cyclohexanol . .	Ber.: 51,42 Gef.: 51,45	3,84 3,98	6,66 6,69	15,25 14,99	72
20	A, B	83—84	Benzil	62—63		Chloroform-Äther	Ber.: 49,06 Gef.: 49,37	4,11 3,99	5,20 4,90	11,90 12,10	72
24	B	95 g)	Benzil	66—67		Chloroform-Äther	Ber.: 52,51 Gef.: 52,30	5,08 5,10	4,71 4,98	10,78 10,39	66
25	A, B	245—255	Dicyandiamid . . .	196		Aceton	Ber.: 49,05 Gef.: 49,01	2,92 3,18	7,15 7,13	16,37 16,65	56

a) Nach A entsteht Derivat von 2,
b) Mischschmelzpunkt 3 + 4 97—98° C,
c) Mischschmelzpunkt 10 + 11 42—43° C,
d) Mischschmelzpunkt 12 + 14 110° C,

e) Mischschmelzpunkt 13 + 17 208—209° C,
f) aus Äther Modifikation vom Schmelzpunkt 60° C,
g) nach A entsteht PS-butyläther, Schmelzpunkt
95—96° C, Mischschmelzpunkt mit 24 67—68° C.

kolben übergeführt, der über einen 100 cm langen Rückflußkühler und ein Calciumchloridrohr mit der Wasserstrahlpumpe verbunden war. Dann wurde der Kolben in ein Ölbad von 175—180° C gebracht und bei schwachem Saugen 90 min erhitzt, wobei im Anfang lebhafte Umsetzung unter HCl-Entwicklung zu beobachten war. Nach dem Erkalten wurde der Rückflußkühler durch einen Fraktionieraufsatz ersetzt, das gebildete Phosphoroxychlorid abdestilliert und der noch warme Rückstand auf Eis gegossen. Nach Abklingen der sehr lebhaften Reaktion wurde das erstarrte PSC aus dem Gemisch mit Chloroform herausgelöst und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wurde aus Chloroform oder wasserfreiem Benzol umkristallisiert. Schmelzpunkt 140—145° C (unter Zersetzung), Ausbeute 128 g (65% d. Th.). Die Substanz wird am besten im zugeschmolzenen Rohr aufbewahrt.

Umsetzung von Glykolen mit PSC.

An je 2 Beispielen soll die Arbeitsweise der beiden benutzten Methoden gezeigt werden.

Methode A.

1. 0,76 g Äthylenglykolmonomethyläther wurden in einem Schliffkölbchen mit 2,0 g PSC versetzt und nach Aufsetzen eines mit Calciumchloridrohr verschlossenen Rückflußkühlers auf 120° C erhitzt. Hierbei schmolz die Substanz unter Aufblähen zusammen. Nach mehrstündigem Erhitzen war die HCl-Entwicklung beendet. Der Inhalt des Kolbens wurde nach dem Erkalten in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit Wasser, sowie gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wurde aus Äther-Chloroform umkristallisiert. Schmelzpunkt 112—113° C, Ausbeute: 1,35 g (56% d. Th.).

2. 1,2 g Diäthylenglykolmonomethyläther wurden mit 2,0 g PSC in 10 ml Chloroform versetzt. Das Gemisch wurde am Rückflußkühler unter schwachem Saugen im Ölbad von 100—115° C einige Stunden im Sieden gehalten, wobei, nachdem das Chloroform völlig entfernt worden war, eine lebhafte Umsetzung zu beobachten war. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wurde erkalten gelassen, in Chloroform gelöst, mit Kaliumhydrogencarbonatlösung wiederholt ausgeschüttelt und nach dem Waschen mit Wasser über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wurde aus wenig Chloroform oder Äther-Chloroform umkristallisiert. Schmelzpunkt 96° C, Ausbeute: 1,75 g (61% d. Th.).

Methode B.

1. In einem 50 ml-Schliffkolben wurden 0,31 g Äthylenglykol mit 0,79 g wasserfreiem Pyridin und 10 ml reinem Chloroform versetzt, sodann wurde eine Lösung von 2,0 g PSC in 10 ml Chloroform zutropft. Nach Abklingen der lebhaften Reaktion wurde noch einige Zeit am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt, wiederholt mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Schmelzpunkt 280 bis 281° C, Ausbeute: 1,4 g (71% d. Th.).

2. Zum Gemisch von 1,32 g Glykolsäurebutylester, 0,79 g Pyridin und 20 ml Chloroform wurde 2,0 g PSC in 10 ml Chloroform getropft und anschließend noch am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand nach Behandeln mit verdünnter Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonat und Wasser aus Äther-Chloroform umkristallisiert. Schmelzpunkt 95° C, Ausbeute: 2,0 g (67% d. Th.).

Untersuchungsgang für Glykole und ihre Abkömmlinge.

Man ermittelt zunächst Siedepunkt, Brechungsindex und gegebenenfalls Dichte des zur Untersuchung gelangenden Produktes bzw. der daraus durch Destillation gewonnenen einheitlichen Fraktionen. Im Anschluß daran bestimmt man die Verseifungszahl durch Erhitzen mit 0,5 n alkoholischer KOH-Lösung sowie die Acetylierungszahl, wozu sich z. B. die Methode von A. VERLEY u. F. BÖLSING⁴ gut eignet. Aus diesen Befunden erhält man häufig bereits gute Hinweise auf die Natur des untersuchten Produktes.

Aus der Acetylierungszahl berechnet man die zur Umsetzung erforderliche Menge PSC und führt die Umsetzung nach Methode A oder B durch. Deutet die Verseifungszahl auf das Vorliegen von Estern hin, so führt man mit 1–2 g Substanz zunächst eine präparative Verseifung mit überschüssiger 1 n KOH-Lösung durch, neutralisiert mit 1 n Salzsäure, sättigt die Lösung mit Kaliumcarbonat und perforiert mit Äther. Die ätherische Lösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet, abgedampft und der Rückstand mit PSC umgesetzt.

Literatur.

¹ Literaturangaben sind in der Dissertation H. OFFER, Marburg 1953, zusammengestellt. — ² MEADOE, J. R., und E. E. REID: J. Amer. chem. Soc. **65**, 457 (1943). — ³ JESURUM, J. A.: Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2286 (1893). — ⁴ VERLEY, A., u. F. BÖLSING: Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3354 (1902); vgl. diese Z. **41**, 441 (1902).

Lebenslauf

Am 6. August 1921 wurde ich als Sohn des Apothekers Martin Opfer und seiner Ehefrau Emmi Opfer, geb. Plitt, in Marburg/Lahn geboren. Nach Absolvierung der Grundschule wurde ich in die Oberrealschule Marburg aufgenommen. Ostern 1940 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab. Den Nachweis über die zu meinem zukünftigen Beruf als Apotheker erforderlichen Kenntnisse im Lateinischen erbrachte ich während meiner Praktikantenzeit, die ich am 1. April 1940 in der Traubenapotheke Marburg begann. Meine Praktikantenzeit wurde im Februar 1941 durch den Wehrdienst unterbrochen. Als Soldat war ich als Angehöriger eines Panzerregimentes im Osten eingesetzt. Als ich infolge Erkrankung in die Heimat zurückkehrte, konnte ich von einem Reservelazarett aus meine Praktikantentätigkeit in der Lazarettapotheke fortsetzen und im März 1943 das Vorexamen ablegen. Im Anschluß daran wurde ich zwecks Aufnahme des dienstlichen Studiums in die 2. Heeresstudentenabteilung versetzt. Nach Rückkehr aus amerikanischer Gefangenschaft im Jahre 1946 arbeitete ich in der väterlichen Apotheke bis zum 15. Oktober 1947. Anschließend setzte ich nach Wiederzulassung das Studium in Marburg fort. Am 18. Oktober 1948 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß an der Universität Marburg das Staatsexamen und erhielt am 9. November 1948 meine Bestallung als Apotheker. In den folgenden Jahren war ich als Mitarbeiter in der väterlichen Apotheke tätig und fand gleichzeitig Gelegenheit unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. B ö h m e die vorliegende Dissertation anzufertigen. Am 24. Mai 1952 heiratete ich die Studentin der Pharmazie Christa Heinlin.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Brand, Claussen, Funk, Grüneisen, Heim, Kiese, Meerwein, Pirson, Schmidt, Walcher, Weber.

Ich möchte Herrn Professor Dr. H. B ö h m e, unter dessen Leitung ich diese Arbeit anfertigen durfte an dieser Stelle für seine großzügige Unterstützung meinen aufrichtigen Dank sagen.

